

THESIS

MUNICH

1966

Über die Masernschutzimpfung

Anastasia Becker

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Universitätspoliklinik München

Direktor : Prof. Dr. G. W e b e r

ÜBER DIE MASERNSCHUTZIMPFUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anastasia Becker

aus

St. Petersburg

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. G. Weber

Dekan : Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündl. Prüfung : 18. 10. 1966

Reuther Druck
München 13, Ainmillerstraße 4

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Die Wandlung des Masernbildes	1
II. Die Masernfolgen	2
1. Mortalität	2
2. Komplikationen	2
3. Die Enzephalitis	3
a) Statistisches	3
b) Erfassungsmethoden	4
c) Pathogenetisches	4
4. Der Maserntod	5
III. Die Prophylaxe	6
1. Geschichtliches	6
2. Die Viruskultur	6
3. Die Grundimpfstoffe	7
a) die abgeschwächte Virusvakzine	8
Herstellung	8
Wirkung	9
b) die inaktivierte Virusvakzine	10
c) die abgeschwächte Vakzine nach Schwarz	11
4. Ergebnisse und Folgen	11
a) Feldversuche mit abgeschwächtem Virus	12
b) Indikation und Kontraindikation	14
c) Die Feldversuche mit inaktiviertem Virus und seine Eigenschaften	15
d) Das kombinierte Impfverfahren	16
e) Der abgeschwächte Virus von Schwarz	17
f) Mischimpfstoffe	18
5. Folgerungen	18
6. Liste einiger von der Pharmazeutischen Industrie im Ausland hergestellter Masernimpfstoffe	20
IV. Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	24-36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0077

I. Die Wandlung des Masernbildes

Durch das Einführen der antibiotischen Therapie im zweiten Viertel unseres Jahrhunderts hat sich das Bild der Masern gewandelt. Waren die Morbilli ehemals in ihrer Prognose durch die bakteriellen Superinfekte bestimmt, so trat nunmehr, da die Letalität in Folge der antibiotischen Behandlung geringer wurde, andere Masernkomplikationen, vor allem die Enzephalitis, in den Vordergrund und wurden häufiger gesehen als zuvor. Daß wir heute mehr über die Masern wissen, hängt nicht nur mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden zusammen und dem größeren Einblick, den wir in das biologisch-pathologische Geschehen haben, sondern es ist auch die Folge des erleichterten und ausgiebig gepflegten Informationsaustausches auf internationaler Ebene der die Gesamtschau erleichtert hat.

Die Masern sind bei den Völkern europäischer Zivilisation ubiquitär verbreitet, hochgradig kontagiös und treten meistens in Frühjahrsepidemien, mit stärkerem Befall alle zwei Jahre (9, 11) oder, wie in Bayern (13), gehäuft im Januar auf. Die Verschleppung auf andere Kontinente geschah in den letzten zwei Jahrhunderten im Laufe der Missionierung und Kolonisation. Sie führte in den damals masernfreien Gegenden zu einer explosionsartigen Totalinfektion der Bevölkerung mit katastrophalen Folgen. (7, 11, 67, 85, 120, 133, 140). Diese virale, hoch kontagiöse Erkrankung, die ehemals auch bei uns zu den großen Seuchen zählte, hat sich mit der Zeit in eine ubiquitäre Hauskrankheit verwandelt, untrennbar mit jeder Kindheit als einmaliges Erdulden verbunden. Neben dem im 19. und 20. Jahrhundert sehr gefürchteten Scharlach und der Diphtherie auftretend, gewann sie aus dieser Nachbarschaft den Ruf der Harmlosigkeit. Im Gegensatz zu der Heine-Medin'schen Krankheit bringt der Kontakt mit Masern bei jedem noch nicht Immunen den Ausbruch der erkennbaren Infektion. Indem die asymptomatische Poliomyelitis nicht bemerkt, die nicht paralytischen Infektionen mit diesem enteralen Virus oft verkannt wurden, ergab sich für die stets, auch im leichteren Verlauf, ersichtlichen Masern in solcher, nicht vergleichbaren, Gegenüberstellungen der täuschende Eindruck der Benignität.

II. Die Masernfolgen

1. Die Mortalität

Die Statistik über die Masernmortalität, - Letalität und - Folgen ist in Deutschland nur schätzungsweise möglich, weil diese übertragbare Krankheit, eben weil sie so lange im Rufe der Harmlosigkeit (103) gestanden hat, nur bei letalem Ausgang meldepflichtig ist. Nach Bonin (9) hatten für die Gruppe der Jugendlichen und der Kinder in den Jahren 1952 bis 1959 in Deutschland von allen Infektionskrankheiten die Masern und die Tuberkulose die höchste Letalität (137). Andererseits sind die Zahlen der an Masern gestorbenen in den letzten 60 Jahren täglich kleiner geworden: diese epidemiologische Entwicklung hatte schon vor dem Aufkommen der Antibiotika begonnen und mit ihrer Einführung eine erhebliche Beschleunigung erfahren. Nach Kleinschmidt (zitiert bei Lange (82)) war im Jahre 1900 die Zahl der an Masern gestorbenen 1 Million. 1939 lag diese Zahl nach Lange zwischen 2 000 und 4 000. Vom statistischen Bundesamt wurden 1960 bis 1963 nach Enders-Ruckle (24) 601 Todesfälle registriert. Heute liegen die Mortalitätszahlen für die Masern (9) auf je 100 000 Einwohner zwischen 0,1 und 0,4. Während man für einige europäische Länder und Nordamerika ähnliche Angaben findet, ist die Masernmortalität in den Entwicklungsländern nach wie vor sehr hoch. Je nach der Gegend und dem jeweiligen Ernährungsstand liegen die Zahlen auf je 100 000 Einwohner zwischen 5 und 25. (9, 77, 82, 106, 108, 118, 137, 138, 154).

2. Die Komplikationen

Die Masernkomplikationen und ihre Überwindung sind prognostisch bedeutsam, und für das Schicksal des Erkrankten entscheidend. Sie sind entweder durch das Masernvirus selbst oder von einer bakteriellen Invasion über das viralgeschädigte Epithel (122) verursacht, sie können als Folge einer allergischen Reaktion oder eines Widerstandsverlustes auftreten. Der unter dem zyklischen Krankheitsablauf eintretende viraler Befall erstreckt sich auf fast alle inneren Organe (16, 23, 31, 82), manifestiert sich entweder als virale Masernpneumonie oder Bronchiolitis, Myokarditis, Appendizitis und ist stets als begleitende, oft ulcerative, Keratitis erkennbar (136, 152). Diese Komplikationen können zunächst durch eine bakterielle Invasion des

Rachenraumes, des Ohres oder der Lunge überlagert sein und erst nach erfolgreicher Bekämpfung dieser Superinfection erkennbar werden. Nach Zhdanov (154) waren 1962 in der UdSSR von 3 000 Masernfällen 700 durch Pneumonie kompliziert; davon war ein Viertel durch das Masernvirus selbst hervorgerufen. Die Morbilli haben die Eigenart, daß sie eine erhebliche Resistenzschwäche hinterlassen, und die Komplikationen mit Keuchhusten, mit pyogenen, bakteriellen Infekten wie auch die Aktivierung der latenten Tuberkulose sind die Folgen dieser Eigenart. Zu den allergisch bedingten Masernkomplikationen gehört die foudroyante Purpura, infolge akuter Thrombozytopenie (54) und die Masernenzephalitis (16, 81).

3. Die Enzephalitis

a) Statistisches

Die Häufigkeit dieser Komplikation ist in Deutschland, Frankreich und den USA 0,1 bis 0,3 % (11, 5, 109, 138), in Österreich 1,1 % (52), in der Schweiz 0,05 % (58), in England und Wales 0,1 % (103). Es bekommt also in Deutschland jedes Tausendste an Masern erkrankte Kind eine manifeste Enzephalitis, eine Ziffer, die im Sonderergebnis, wie Bonin bemerkt, von der Anzahl der an paralytischen Poliomyelitis Erkrankten unter den von dieser Krankheit infizierten nicht sehr weit entfernt ist (9, 11, 135). Diese Zahlen sind in den Entwicklungsländern wesentlich höher : sie lagen 1964 zwischen 2,4 und 6,7 % (21, 106, 116, 131).

Die Masernenzephalitis hat eine sehr hohe Letalität, sie liegt nach Zischinski (153) zwischen 10 und 50 %, und die Nachprüfungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß der Anteil an Heilungen, die Defekte hinterlassen, bedeutend höher ist, als bisher angenommen wurde : 60 % Ausheilung, 25 % Defektheilung, 15 % letale Ausgänge nach Hooft (53). Stokes (131, 133) fand, daß jedes viertausendste, an Masern erkrankte Kind asyliert wird. Die Nachforschungen von Appenzeller ergaben 20 % Defektheilungen (82). Bei der außerordentlich hohen Morbidität der Masern, die jeder Einzelne bekanntlich durchmacht, sind diese Zahlen bedeutsam.

b) Erfassungsmethoden

Die Zunahme (135) der Masernezephalitis ist eine Entwicklung, die mit der Senkung der Gesamtletalität nach Einführung der Antibiotika, und auch der verfeinerten Diagnostik, zusammenhängt. In den Jahren 1952 und 1959 hatten amerikanische Forscher festgestellt, daß die Hälfte aller an Masernezephalitis erkrankten Kinder Intelligenzausfälle verschiedenen Ausmaßes behalten hatten, und daß 51 % der Masernpatienten, die ohne zerebraler Symptome erkrankt waren, in der floriden Phase der Erkrankung ein abnormes EEG aufwiesen (36, 100), und zwar hatten von 680 masernkranken Kindern 344 ein abnormes EEG. Ein Zusammenhang mit der Temperaturerhöhung fand sich nicht. Zum größten Teil betraf das die 3-jährigen. Das EEG der an Röteln oder Windpocken Erkrankten wich nur selten von der Norm. Diese Untersuchungen wurden in Deutschland 1965 wieder aufgenommen; es fand sich bei 44 von den 70 an unkomplizierten Masern erkrankten Kindern, also bei 63 %, ein abnormes EEG (37). Dieses zeigte eine graduelle Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer und war bei kurzen Verläufen normal.

c.) Pathogenetisches

Diese Gesetzmäßigkeit hängt mit den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Masernezephalitis zusammen (127, 152) welche alle Stadien von der Hyperämie über die Exsudation, die perivaskuläre Infiltration und Fibrozytose bis zur Demyelinisierung durchläuft. Je nach der Krankheitsdauer bleibt das erreichte Stadium für den Defekt bestimmend, der nach der Abheilung verbleiben kann (37). Wenn auch einige Autoren anderer Meinung sind (1, 107) so wird doch diese Enzephalitis, die wenige Tage nach Abblasen des Exanthems auftritt, den Masernverlauf aggraviert und die Masernfolgen verschlechtert, allgemein als eine allergische Reaktion auf die virale Noxe angesehen. (5, 32, 33, 38, 73, 81, 127, 152). Von Gard (32) stammt die Beobachtung, daß solche allergische Gehirnreaktionen vor allem in Gegenwart lipidhaltiger Viren auftreten, sowie die Vermutung, daß man hierin möglicherweise den Ausdruck einer immunologischen Auseinandersetzung des Viruslipids mit dem Myelin im ZNS sehen kann. Wie auch bei der postvakzinalen Enzephalitis der Pockenimpfungen findet man bei der Gehirnentzündung der Masern perivenöse Herde mit Mikroglia-wucherung und Markscheidenzerfall in verschiedener Lokalisation (11, 84). Die Bemühung ein vermehrungsfähiges Virus aus dem Zentral-

nervensystem zu erhalten, ist bei allen Versuchen ohne Erfolg geblieben. Dessenungeachtet haben einige Forscher aus dem Vorliegen von herdnahen Riesenzellen und Einschußkörperchen auf eine virale Invasion des Zentralnervensystems geschlossen (1). Fünf Phasen sind nach Grob (38) bei den Masern zu finden : 1. die virale Invasion des exponierten Mukosaepithels, 2. die kleine Virämie nach 2 bis 3 Tagen, durch Invasion des RES bedingt, 3. intrazelluläre Vermehrung zwischen dem 2. und 14. Tag mit Antikörperbildung, 4. die große Virämie mit Prodromalsymptomen, 5. die Antikörperemission aus dem RES, Antikörper-Antigen-Reaktion = manifeste Krankheit.

4. Der Maserntod

Die Schwere des Masernverlaufes hängt zu Beginn der Infektion davon ab, wie weit es dem unspezifischen Widerstandsapparat des Erkrankten gelingen kann, dem Virus eine massive Invasion zu verwehren. Später ist es ausschlaggebend, ob die immunologische Abwehr in einem Gleichgewicht verlaufen kann, so daß der Gewinn, der in der Milderung viraler Schädigung der Zellen liegt, nicht durch den Gesundheitsverlust infolge einer ins Hyperergische reichende Auseinandersetzung der Immunkörper mit dem Antigen wettgemacht werde. Der zum Tode führende Masernverlauf zeigt ein mannigfaches Krankheitsbild, das von der Virulenz, der Disposition, des Alters und auch im großen Maße von dem Ernährungszustand und der Pflege abhängig ist. Aus den 1962 von Bech (7) veröffentlichten Einzelheiten über die große Epidemie in Grönland 1951 ist ersichtlich, daß dort das Lungenödem zu den häufigsten fatalen Komplikationen (81 % aller Komplikation), vor allem nach dem 55. Lebensjahr, gehörte. Viele Masernkranke litten an schwerem unstillbaren Nasenbluten. Viele starben an aktivierter Tuberkulose. Besonders gefährdet sind Kinder mit chronischem Leiden des RES, der Lunge, der Niere, des Herzens, und der Tod an einer aktivierten Tuberkulose ist eine gefürchtete Masernfolge. (6, 7, 153).

III. Die Prophylaxe

1. Geschichtliches

Versuche, eine Milderung des Masernverlaufes zu erreichen, haben schon im 18. und 19. Jahrhundert nicht gefehlt. Zu ihnen gehörte die sogenannte Morbillisation, die Home 1759 in Edinburgh anstrebte, die Masernübertragungsversuche von Weissbecker, 1896, Hecton 1905, Conseil 1918, die aktive Prophylaxe nach Art der Pockenschutzimpfung mit dem masernnahen Rinderpestantigen und der Hundestaupe. Alle diese Versuche haben kein wirksames und anwendbares Resultat gegeben. (9, 11, 23, 82, 87). 1920 ist es Degkwitz gelungen ein masernexponiertes Kind dadurch vor einem möglicherweise schweren Verlauf der Krankheit zu schützen, daß er ihm in den ersten Inkubationstagen 4 ccm Blut injizierte, welches er einem Konvaleszenten am 10. Tag nach Abblassen des Exanthems abnahm. Damit hatte er Erfolg; die Masern brachen zwar aus, verliefen aber milde. Dieser Methode haben sich einige Erschwerungen entgegengestellt : das Abpassen der aufkommenden Infektion vor ihrem Ausbruch und gleichzeitig des erforderlichen Stadiums beim Konvaleszenten Spender sind Voraussetzungen, die sich nicht immer erfüllen lassen. (Heute würde man noch zusätzlich eine Kreuzprobe fordern). Dennoch hat dieses Vorgehen weiterhin Anwendung gefunden. Das wesentliche der Methode lag darin, daß der so gewonnene passive Krankenschutz dennoch eine natürliche Durchmaserung zuließ. Sie wurde vor allem bei widerstandsschwachen Kindern eingesetzt und überall dort wo der Grundsatz "die beste Prophylaxe gegen Masern sind die Masern", nicht anwendbar war. Später hat Degkwitz mit konserviertem Konvaleszentenserum gearbeitet. In den Vierziger Jahren bediente man sich der passiven Immunisierung mit Gammaglobulin.

2. Die Viruskultur

Erst das erfolgreiche Fortzüchten des Masernvirus in vitro und das Aufstellen exakter immunologischer und virologischer Prüfmethode machte es, wie das auch für die Poliomyelitischutzimpfung geschehen war - und vor rund 30 Jahren in der aktiven Prophylaxe der Diphtherie - möglich, eine rationelle aktive Vorbeugung mit genau dosiertem verunreinigungsfreiem, durch Wachstum in vitro gewonnenem, abgeschwächtem oder inaktivem Antigen, zu betreiben. Dies ist Enders und Peebles, die die Bemühungen von Rake

und Mitarbeiter (im Jahre 1939), eine Kultur des Masernvirus zu erreichen, wieder aufnehmen, nach intensiver Forschung, die von 1954 bis 1958 gedauert hat, gelungen. Die erhaltene Masernviruskultur besaß die für eine Weiterzüchtung, Abschwächung oder Inaktivierung notwendige Stabilität und wurde zur Stammkultur für alle in den USA hergestellten und neuentwickelten Masernschutzimpfstoffe, sowohl für das abgeschwächte Virusantigen als auch für das durch Einwirkung chemischer Substanzen inaktivierte. Anders als bei der Poliomyelitisprophylaxe sind hier beide Impfstoffe gleichzeitig entwickelt worden, so daß die richtige Wahl sofort zu einer wichtigen Frage wurde. Bei der immunologischen Einordnung zeigte sich, daß die bei der Poliomyelitis bekannten, die Prophylaxe erschwerenden, Virustypenunterschiede beim Masernvirus nicht gegeben sind.

3. Grundimpfstoffe

Die Schutzimpfstoffe gegen die Masern, die in dieser Weise aus dem nach dem Patienten genannten Edmonston-Virusstamm entwickelt wurden, sind folgende :

- A. Abgeschwächte Impfstoffe, durch Tierpassage, Gewebe- und Zellkulturen im Selektionsvorgang für den Menschen attenuiert,
- B. inaktivierte Vakzine, aus einem durch Kontakt mit chemisch wirksamen Stoffen morphologisch und biologisch alterierten Virus.

Alle Masernimpfstoffe werden parenteral verimpft, und zwar, entweder auf bestimmte Weise miteinander kombiniert oder jeder für sich. Allen Masernimpfstoffen ist gemeinsam, daß sie bei richtiger Anwendung einen ausreichenden Schutz verleihen, keine ansteckende Nachimpfperiode verursachen (9) und daß sie, mit Ausnahme kleinster Mengen Hühnereiweißreste, die durch die Herstellung mittels Verimpfung auf das Hühnerei gegeben sind, und minimaler Zusätze eines Konservierungsmittels, keine der bekannten krankmachenden Allergene enthalten. Für Impflinge mit einer Allergie gegen das Hühnerfleisch ist ein auf Hundenieren gezogener Impfstoff erhältlich (4). Auch haben größere Versuchsreihen im Jahre 1965 gezeigt, daß die Allergiemenge in gewöhnlichen, auf Hühnerembryo gezogenen Impfstoffen (geprüft wurde der Impfstoff Lyovac Rubeovax) so gering sind, daß man sie auch 22 Kindern mit nachgewiesener Allergie gegen Hühnerfleisch verimpfen konnte, ohne allergische Reaktionen auszulösen. (59, 97).

a) Herstellung der abgeschwächten Virusvakzine

Im Jahre 1954 war es Enders, Peebles und Mitarbeitern gelungen, aus dem am ersten Exanthemtag vom masernkranken Kinde Edmonston erhaltenen Blut und Nasensekret das Masernvirus zu isolieren. Dieses mußte erst 24 Mal auf Nierengewebe vom Menschen und dann 28 Mal auf menschliches Amnion überimpft werden, bevor eine Übertragung auf das Hühnerembryo möglich war. Nach 6 Passagen durch das Hühnerembryo wurde ein Teil in 13 aufeinander folgenden Kulturen auf Hühnerembryogewebe gezogen. (4, 70, 133). Das so gewonnene, abgeschwächte, das heißt, selektiv an das Vogelzellgewebe angepaßte, Virus wurde Saatvirus der Vaccine A genannt. Mit dem anderen Teil ist nur zweimal ein Hühnerembryogewebe beschickt worden. Diese Virusart wurde als Saatvirus-Vaccine B bezeichnet. Die Saatviruspopulationen A und B wurden noch zwei weiteren Hühnerembryogewebe-Passagen unterworfen. Das fertige abgeschwächte Antigen heißt Edmonston Vaccine A und B. Wie sich dann bei der Prüfung am Affen und später beim Impfen in klinischen Versuchen erwies, läßt sich zwischen den Vaccinen A und B hinsichtlich ihrer Immunisierungskraft, kein Unterschied erkennen (9). Sie zeigen beide in gleichem Maße einen gewandelten zytopathologischen Effekt, eine Alteration, also, ihrer Beziehung zu den menschlichen Wirtszellen, und die gleiche Immunisierungspotenz. Der Impfstoff wurde 1963 in USA zugelassen. In Deutschland wurde die Herstellung von den Behringwerken begonnen (47). Sie erfordert einen umfangreichen Apparat und eine lange Anlaufzeit. Für die Herstellung wurden im Jahre 1963 vom Gesundheitsministerium der USA bestimmte Vorschriften erlassen (4, 8, 11), die mit der Forderung fremdvirusfreier Gewebekulturböden beginnt und in bestimmten Einzeluntersuchungen den Ausschluß schädlicher Fremdelemente verlangt. Der Impfstoff wird in einer Prozedur, die ganze 137 Tage erfordert, in 96 Einzeltesten geprüft (4), und zwar auf alle vogelpathologischen Keime durch Übertragen auf Gewebekulturen, Hühnerembryo, Hühnerembryoleber und -Nierengewebe, sowie auf menschliche Zellkulturen. Die weitere Prüfung geschieht in bebrüteten Hühnereiern und durch Verimpfen auf verschiedene Säugetiere, zu denen auch die erwachsene Maus, die junge Maus, der Cynomolgusaffe und der Rhesus macacus gehören (4). Es folgt eine bakteriologische Untersuchung, die sich auf alle pathogenen Keime erstreckt, mit gesonderter Untersuchung auf das Mycobacterium tuberculosis, das Mycoplasma (PPLO) und auf die Gruppe der Vogelleukoseerreger. Letzteres wird mit der RIF-Methode nach Rubin vorgenommen, bei der die mit dem Impfstoff beschickten Zellkulturen auf ihre (pathologische) Resistenz (Resistance

Inducing Factor) gegen das durch Hinzufügen von Rous Vogelsarkomvirus induzierte Tumorstadium getestet werden. Die (pathologische) Resistenz tritt in Gegenwart von Mycoplasma ein (4, 27). Trotz allen Bemühens um eine Reinheit des Impfstoffes können ihm noch minimale Reste von Neomycin (50 mcg pro Impfdosis), Penicillin (0,00001 E pro Impfdosis) und Streptomycin (0,00001 mcg pro Dosis), welche den Saatviruskulturen beigesetzt werden müssen, anhaften, so daß bei stark sensibilisierten Personen eine allergische Reaktion zur Auslösung kommen kann. (86). Dieser abgeschwächte Lebendimpfstoff ist auf eine Dosis von 0,5 ml, die subkutan gegeben wird, eingestellt. Die $TCID_{50}$ ist = 1 000, obwohl wesentlich geringere $TCID_{50}$ genügen würden. (19, 87, 97, 117). Es fand sich darin eine Gesetzmäßigkeit, die dem Alles oder Nichts entspricht, und eine Dosissteigerung bewirkt keineswegs weitere Titererhöhung. (19, 87, 92). Wegen der beschränkten Haltbarkeit bei Temperaturwechsel wird der Impfstoff auf diesen höheren $TCID_{50}$ eingestellt.

Die Wirkung. Auf das Impfen mit abgeschwächtem Masernantigen (Edmonston-Vaccine B) kann eine Impferkrankung folgen, die einem schwachen Masernverlauf ähnlich ist. Es hat sich gezeigt, daß 35 % der Geimpften mit Fieber über $39,5^{\circ}$ reagieren, das am 6. Tag auftritt und nach 1 bis 2 Tagen wieder vergeht. 50 % der Impflinge haben am 10. Tag ein mehr oder weniger flüchtiges masernartiges Exanthe. Um diese Zeit können sich auch katarrhalische Erscheinungen, Koplichsche Flecken, Erbrechen (70, 100) und, seltener, Anschwellung der Nackenlymphknoten (3, 57) und eine Tonsillitis einstellen (45, 46, 102). Die Reaktionen sind erträglich, sie dauern 2 bis 3 Tage, zeigen keine Abhängigkeit vom Alter des Impflings (57). Man kann die Impferkrankung durch gleichzeitiges Spritzen von Immunglobulin bedeutend mildern (100, 150), 0,02 ml = 80 E pro kg Körpergewicht, intramuskulär, und zwar in großer Entfernung von der Impfstelle, auf keinen Fall in derselben Spritze, weil der Kontakt mit dem Immunglobulin das Antigen neutralisiert, noch ehe es zum Zuge kommt. Eine Abschwächung der Immunisierung tritt bei richtiger Anwendung dabei nicht (8, 9, 87, 133) oder nur wenig (149) ein. Die Masernimpferkrankung ist nicht ansteckend (9), da die Sekrete des Impflings das abgeschwächte Virus nicht enthalten (11, 122). Das EEG bleibt normal (47, 122). Kinder mit vorgeschädigtem ZNS zeigen keine Verschlechterung (35), eine Resistenzschwäche gegen andere Infekte wurde nicht gesehen (97). Die serologischen Befunde liegen ähnlich wie bei natürlichen Masern. (78); der Antikörpertiter ist nach der 3. Woche am höchsten; die neutralisierenden Antikörper steigen auf Werte, die zwischen

1 : 64 und 1 : 1024 gelegen sind (15) und sinken nach einigen Monaten auf eine mittlere Höhe ab. (100).

b) Die inaktivierte Virusvakzine.

Gleichzeitig mit diesem abgeschwächten Lebensvirusimpfstoff lief die Entwicklung eines inaktivierten Impfstoffes. Es wurde an 3 verschiedenen Institutionen von Warren und Gailian (141), Norrby und Gard (111), sowie von Waterson, Rott und Enders-Ruckle (145) erarbeitet. Als Grundmaterial für diesen Impfstoff dient ebenfalls der Edmonston Saatvirus (27, 47, 94). Die Inaktivierung geschieht durch Einwirkung von Formalin (1 : 4 000), (50) oder von einem Gemisch aus Äther und einem viskösen Netzmittel aus Sorbitgemischen, dem sogenannten Tween-80. Anschließend wird das inaktivierte Antigen durch Adsorption an Aluminiumhydroxyd oder Aluminiumphosphat konzentriert (111, 112, 113, 141, 145). Bei diesem Verfahren tritt eine biologische und morphologische Veränderung des aktiven Virusanteils (Virion) ein. Das Virion ist der wirtszellpathogene Virusanteil; zur Virusvermehrung bedarf es eines zusätzlichen Proteins, der von der befallenen Zelle stammt. Das Masernvirion besteht aus einer schraubenförmigen Hämagglutininhaltigen Hülle, die einen aus RNS gebauten Inhalt (Nucleocapsid) bedeckt. Unter der Einwirkung von Formalin schrumpft das gesamte Virion zusammen (10). Der cytopathologische Effekt, das heißt, die pathogene Wirkung auf die Wirtszelle, ertischt dadurch, während die immunologische Wirksamkeit erhalten bleibt. (99). Das Äther-Tween-80 Gemisch hingegen bewirkt eine komplette Sprengung der Hämagglutinintragenden Virionhülle; und dieses, also das Hämagglutinin, wird, nach Befreiung von allen restlichen Trümmern (10) und mehrfachem Auswaschen und Zentrifugieren, allein als Antigen verwendet (50, 141, 142). Beide Herstellungsverfahren ergeben einen Impfstoff, der eine so leichte Impfreaktion verursacht, daß sie kaum wahrgenommen, meistens nicht bemerkt wird (9, 149). Er bewirkt nach dreimaligem Verimpfen, in Abstand von 8 Tagen zuerst, und dann 3 Wochen, einen hohen Titeranstieg (65), der nach 6 bis 9 Monaten so stark herabsinkt, daß der Erfolg bezweifelt wurde (9, 50, 64, 116). Die klinischen Versuche mit inaktiviertem Impfstoff wurden von mehreren Seiten durchgeführt. Die Beurteilung hinsichtlich seiner protektiven Wirkung ist unterschiedlich. Dieser Impfstoff wurde ebenfalls im Jahre 1963 in USA zugelassen; die Bezeichnung ist : Inactivated Measles Virus Vaccine. Er kann schon mit 3 Monaten gegeben werden, auch zusammen mit der ersten

DPT-Impfung. Die Dosierung ist : 3-4 Impfungen mit je 0,5-1,0 ml. im Abstand von 8 Tagen, dann 3 Wochen und 1/2 Jahr (Physician's Desk Ref. 1966) .

c) Die abgeschwächte Virusvakzine von Schwarz.

Während die ersten Feldversuche und anschließend die ersten Massenschutzaktionen mit beiden Impfstoffen liefen, haben A.F. Schwarz und Mitarbeiter an einer dritten Masernimpfstoffart gearbeitet, die erst 1965 unter dem Namen "Further Attenuated Live Measles Virus Vaccine, Schwarz Strain" in USA zugelassen wurde. Trotz seiner Bezeichnung ist auch dieser Impfstoff aus dem Edmonston-Saatvirus entstanden (9). Die besondere Abschwächung erreichte Schwarz dadurch, daß er diesen Virusstamm durch weitere 77 Kulturen auf Hühnerembryo (9, 116, 122, 125), jedoch diesmal unter einer herabgesetzten Bruttemperatur von 32 Grad Celsius (11), überimpfte. Der von Schwarz entwickelte Impfstoff ist besonders milde. Eine Impfkrankheit tritt selten auf (nur 15 % bekommen Fieber) und ist dann wenig ausgeprägt. Die Reaktion auf dieses besonders stark abgeschwächte Virus ist mit dem leichten Impfverlauf nach der Edmonston-Vaccine und gleichzeitiger Gamma-globulinspritze vergleichbar (8, 19, 125). Der Serologische Befund unterschied sich zunächst nicht von dem nach dem Impfen mit Edmonston Vaccine B, doch war der Antikörpertiter nach 2 Jahren so beträchtlich abgesunken, daß er nur noch mit der empfindlichsten Nachweismethode Norrby (21, 27) faßbar war. Auch dieser Impfstoff wurde in seiner Wirkung sehr unterschiedlich beurteilt (9, 116, 61) : trotz des starken Titerabfalls blieb der Schutz gegen die Masern erhalten (80, 81). Nach Schumacher (120) ist erst mit der Entwicklung dieses besonders milden Impfstoffes aus abgeschwächtem Antigen die Voraussetzung zur Durchführung einer allgemeinen Masernschutzimpfung in der Bundesrepublik gegeben. (Desgleichen K. Müller und G. Eckoldt, Z.G. Kinderheilk. 96 (1966), 172.)

4. Ergebnisse und Folgen

Die klinischen, epidemiologischen, virologischen und immunologischen Aspekte der Masern, ihrer Prophylaxe und der Impfstoffe sind zwischen 1961 und 1965 auf mehreren internationalen Kongressen und vielen Tagungen ausgiebig erörtert worden. Hier sollen nur die wichtigsten internationalen Kongresse

erwähnt werden :

International Conference on Measles Immunization, National Institute of Health, Bethesda Md., USA, 1961.

Measles Committee Geneva WHO (in Abständen).

Symposion über Standartisierung von Masernimpfstoffen und Rötelerologie, Lyon 1964.

Séminaire sur l'épidémiologie et la prévention de la rougeole et de la rubéole, Paris, 1964

a) Feldversuche mit abgeschwächtem Virus.

Die ersten klinischen Versuche an einer größeren Kindergruppe wurden bei sorgfältiger Kontrolle (97) 1961 von Stokes und Mitarbeitern in USA durchgeführt. Es wurde Edmonston B Vaccine (Rubeovax^R) verimpft und gleichzeitig, getrennt davon zur Milderung der Impfreaktion Immunglobulin gespritzt. (65, 70, 133).

Großangelegte Feldversuche und Massenschutzimpfungen folgten im oberen Voltagebiet des französisch sprechenden westlichen Afrika (98), und Nigeria (45, 46, 68, 109). Impfungen mit den drei Impfstoffen und verschiedenen Impfmethoden in Brasilien (106), Island (39, 63), Ägypten (55), Canada (30), UdSSR (26, 129, 154), Grönland, (6, 7), Chile (118, 119), Südafrika, Jugoslawien (102) und in anderen Ländern (57, 77, 85). In Europa kamen mehrere Feldversuche mit kleineren und größeren Gruppen zustande. (14, 38, 42, 43, 44, 49, 58, 72, 74, 95, 97, 100, 101, 102, 139, 148) (Dtschl. 44).

Eigenschaften des attenuierten Antigens. Die Edmonston B Vaccine und die ähnlich hergestellten Masernimpfstoffe haben sich eindeutig und überzeugend bei allen mit diesen Impfstoffen durchgeführten Einzel- und Massenimpfungen bewährt. Die Titerpersistenz entspricht der immunologischen Situation nach natürlichen Masern. Die Konversionsrate ist 95 %. Diese schönen Erfolge müssen mit dem Erdulden einer ungefährlichen aber nicht angenehmen, masernähnlichen Impferkrankheit bezahlt werden. Mit Immunglobulin läßt sich die Impfreaktion wesentlich mildern, und diese Methode kann für Einzelimpfungen und für das Immunisieren kleinerer Gruppen (23, 39) mit guter

Wirkung und ohne Beeinträchtigung des Immunisierungsvorgangs angewandt werden. Für eine allgemeine Durchimpfung aller Kinder bedeutet sie, erstens, eine beachtliche Verteuerung der Aktion und, zweitens, das Verabreichen von zwei Spritzen bei einer und derselben Impfvorladung (48), was nicht zur Impffreudigkeit beitragen kann. Die Erfolge einer durchgreifenden Impfkaktion lassen sich natürlich am deutlichsten dort demonstrieren, wo nach dem Immunisieren aller Kinder in mehreren Etappen die periodischen Epidemien nicht mehr aufgetreten sind. Als Beispiel seien genannt : Nigeria, Ägypten, Grönland (39, 54, 109). Bleibende Impfschäden sind nirgendwo beschrieben worden (9). Der Frage über Chromosomenbrüche wurde nachgegangen (91, 110), sie fanden sich seltener als nach natürlichen Märsen. Die Funktion des Zentralnervensystems war bei keinem der Impflinge gestört, wenn man von einzelnen Kindern, die habituelle Fieberkrämpfe haben, absieht. Latente Tuberkulosen wurden nicht aktiviert. Trotz vorübergehendem Negativwerden der Kutireaktion ist eine Exazerbation nicht eingetreten (17, 27, 62, 71, 121). Unter Gammaglobulinschutz ist die Beeinflussung der Kutireaktion durch das Vakzinevirus ausgeblieben (132). Cezner (17) hat 42 Tuberkulosekranke Kinder mit Edmonston Vaccine B geimpft, 15 Kinder wurden Mantoux-negativ, und zwar 3 Wochen nach der Impfung. Alle 15 hatten fieberhafte Reaktionen gezeigt. Die Tuberkulose verschlimmerte sich bei keinem von diesen Kindern. Dennoch erscheint es notwendig während der Schutzimpfung für eine resistenzgerechte tuberkulostatische Therapie zu sorgen. Das optimale Impfalter liegt zwischen dem 9. und 12. Lebensmonat (8). Nach einigen Autoren läuft die Immunisation seronegativer Kinder unbeeinflusst von ihrem Alter ab (57), während von anderer Seite eine Altersabhängigkeit beobachtet wurde, - und zwar derart, daß die serologische Reaktion mit dem Impflingsalter anstieg, die klinische Reaktionsfähigkeit jedoch geringer wurde. (97, 148). Vor dem 6. Monat soll man nicht mit abgeschwächtem Impfstoff immunisieren, weil die diaplazentär erhaltenen mütterlichen Antikörper die Vermehrung des abgeschwächten Virus hemmen.

Nach Moritsch (107) werden nicht alle Gammaglobuline diaplazentär übertragen, sondern nur ein Teil davon, und zwar wird Beta 2 A, nicht aber Beta 2 M im Serum der Frucht gefunden. Wenn auch durch die immunologische Erforschung nosologische Abläufe geklärt und prophylaktische Hinweise gewonnen wurden, so ist uns eine Gesamtschau, die auch Regelwidriges umfaßt und Widersprüche einbezieht noch nicht gegeben. Es lassen sich nicht alle Immunkörper in vitro erfassen und die von Janeway - Gitlen 1957 be-

schriebene, von Norrby (112) zitierte lebenslängliche Immunität eines agammaglobulinämischen Patienten nicht einreihen. Karson (64), der nur 50 % Serokonversion nach Schutzimpfen mit inaktiviertem Masernantigen erreichte, sah dennoch auch bei den anderen 50 % während der nächsten Masernepidemie einen sehr milden Krankheitsverlauf.

b) Indikation und Kontraindikation.

Die Indikation für das Impfen mit abgeschwächtem Virus erstreckt sich mit Ausnahme derjenigen, die an Leukosen (104) und malignen Tumoren (105) leiden, und für die eine strikte Kontraindikation besteht, auf alle Masernempfindlichen. Gegenanzeigen sind Schwangerschaft im ersten Trimenon, eine gleichzeitig laufende Kortikosteroidtherapie, die Röntgentherapie, die Zytostatische Behandlung (13, 27) und das, innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen, empfangene Gammaglobulin (27). Für diese Kontraindikationen lassen sich die Begründungen folgendermaßen zusammenfassen: Tumorkranke und Patienten mit Leukosen haben keinen integren Immunapparat, ihre Parenchymzellen sind empfindlich. Das abgeschwächte Virus kann bei ihnen eine Riesenzellenpneumonie (6, 104, 122) verursachen. Über die Teratologischen Schäden durch das Masernvirus liegen nur wenige Arbeiten vor, im Gegensatz zu den Röteln: In-vitro-Versuche haben Hemmungen (12, 128) der embryonalen Zellteilung erwiesen, während retrospektive Untersuchungen auf Grönland (56) und Tahiti (120) gehäufte Fehlgeburten in der Zeit der großen Masernepidemien feststellten. Die Therapie mit Gammaglobulin, mit Kortikosteroiden, Zytostatika und Gammastrahlen bedeutet ein so wirksames Eingreifen in die Funktion ihres Immunapparates, daß solche Patienten nicht im Stande sind auf das abgeschwächte Virus mit Antikörperbildung zu reagieren. Keine Kontraindikation bedeuten Krankheiten des Herzens (20, 99), die Mukoviszidose (66, 123), Epilepsie, spastische Lähmung (35, 122, 135), die primär chronische Polyarthritis, das nephrotische Syndrom, inaktive Tuberkulose und Asthma bronchiale (71, 97), sowie Eiweißmangelkrankheiten (14, 27, 38, 122). Bei der Anfälligkeit dieser Patienten ist eine Masernschutzimpfung mit abgeschwächter Vakzine ihres Dauerschutzes wegen ganz besonders indiziert (38, 73, 117, 122, 135). Zur Milderung der Reaktion wird Gammaglobulin gegeben.

Abgeschwächtes Lebendvirusantigen kann bis zum dritten Inkubationstag mit Erfolg gegeben werden (111, 146). Dies wird von Krugmann mit dem Er-

scheinen und der Wirksamkeit von Interferon in Zusammenhang gebracht (79), das von Petralli und Mitarbeiter (114) als virusblockierendes Agens erwiesen wurde. Nach Larke (83) handelt es sich um einen niedermolekulargewichtigen Eiweißkörper, der nach Eintritt des Virus in die Zelle von letzterer gebildet wird, und zu seiner Wirksamkeitsentfaltung einer zellulären Neusynthese von Ribonukleinsäure und Eiweiß benötigt. Somit wäre das Virusinvasionsmaß weithin durch einen zellulären praehumoralen Abwehrvorgang bestimmt. Für die Prophylaxe nach dem dritten Inkubationstag hat sich für Schreier eine zehntägige Prednisongabe unter antibiotischem Schutz als masernmitigierend bewährt (121).

c) Die Feldversuche mit inaktiviertem Virus und seine Eigenschaften.

Die Feldversuche wurden in den Jahren 1960 und 1961 in USA von verschiedenen Forschungszentren aus durchgeführt. - Das inaktivierte Virus löst bei einer Konversionsrate von 90 % fast gar keine klinische Impfreaktion aus. Man gibt 3-4 mal 0,5 oder 1,0 ml Impfstoff in Abständen von zunächst 8 Tagen, dann 3 Wochen, schließlich 1/2 Jahr. Erst nach der 2. oder 3. Spritze tritt ein hoher Titeranstieg ein, der aber schon nach wenigen Monaten auf Minimalwerte herabsinkt. Trotz des abgefallenen Immuntiters hat sich in vielen Fällen eine Persistenz des Masernschutzes gezeigt (64). Im Gegensatz zu den natürlichen Masern und zur Immunisierung mit abgeschwächtem Virus, werden durch die Impfung von inaktiviertem Antigen nicht alle faßbaren Antikörper gebildet (10). Andererseits hängt es möglicherweise auch mit den noch nicht erfaßbaren Antikörper zusammen, daß sich ein Neutralisationstiter von 1 : 8 (1, 31, 42, 47, 48, 78) und gar von 1 : 2 (133) bei einer "Dauerresistenz" gefunden hat. So wurde angenommen, daß bei der verhältnismäßig langen Inkubationszeit ein Boostereffekt des Masernantigens den Antikörpertiter noch vor dem Krankheitsausbruch erhöht, so daß die Krankheit entweder gar nicht manifest wird (61, 112) oder, subakut (modifiziert), als sogenannte wiederholte, selten bewiesene, stets bezweifelte Masern verläuft (147, 153). Dieser Vorgang wird für das immunologische Phänomen des lebenslänglichen Schutzes nach natürlichen Masern verantwortlich gemacht (9, 15, 28, 29, 62, 88, 126, 151) - und es ist schon die Frage aufgeworfen worden, wie dieses Phänomen nach versiegtten natürlichen Boostersquellen infolge einer allgemeinen Volksimpfung zu erhalten sei (96). Nach Karelitz et al. (62) jedoch muß die Theorie der natürlichen Auffrischung

seit Bekanntwerden der epidemiologischen Vorgänge auf den Fär Öer-Inseln in den Jahren 1781 und 1946 revidiert werden : während der zweiten Epidemie 1846 blieben die über 65-jährigen gesund (67), die in der ersten Epidemie erkrankt waren : Gelegenheit zu einer natürlichen Boosterung war zwischen 1781 und 1846 nicht gegeben. Im allgemeinen läßt sich formulieren, daß das Impfen mit inaktiviertem Virus kein zuverlässiges Ergebnis - gegeben hat (151). Ihre Vorteile liegen in der Anwendbarkeit bei Fällen, die man nicht mit abgeschwächtem Virus impfen kann. Bei diesen Kranken, die man besonders dringlich vor der Belastung mit den Masern bewahren will, ist die inaktivierte Vakzine das Mittel der Wahl (18). Sie erfordert im weiteren Verlauf eine Auffrischung alle 2 Jahre (122). Kontraindikationen gibt es für das inaktivierte Virus nicht (11).

d) Das Kombinierte Impfverfahren

Für die allgemeine Impfung der Bevölkerung haben sich in manchen Fällen eine oder zwei (139, 148) Grundimpfungen mit inaktiviertem Virus bewährt, welchen man nach einigen Monaten die Hauptimpfung mit abgeschwächtem Virus folgen läßt. (2, 8, 13, 40, 60, 63, 79, 90, 112, 122). Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß man schon gleich nach dem 3. Lebensmonat mit der ersten Impfung beginnen kann, diese, mit einem anderen inaktivierten Impfstoff, wie etwa DPT (43, 48, 98, 113, 122) kombiniert, verabfolgt und für die Hauptimpfung den Vorteil einer abgeschwächten Reaktion durch die Vorimpfung gewinnt. Die Nachteile einer Immunisierung mit mehreren Vorladungen ist bekannt : das unausbleibliche Versäumen von Terminen, wodurch ein Teil der Impflinge mangelhaft geschützt bleibt (42). Kontraindikationen gibt es für das inaktivierte Virus nicht, Nach Norrby (113) wird der Erfolg wesentlich verbessert, wenn man bei der Grundimpfung das durch Äther-Tween behandelte Virus statt des durch Formalin inaktivierten verwendet. Größere Feldversuche hat man mit dieser kombinierten Methode in USA und auch in Deutschland (122), wie auch in anderen Ländern durchgeführt (2, 27, 60, 87, 94, 96, 116). Impfreaktionen sind weder bei der Vorimpfung mit inaktiviertem Virus noch bei der Nachimpfung mit abgeschwächtem Virus aufgetreten, die Serokonversion war in 99 % und in 100 % der Geimpften eingetreten, der Antikörpertiter blieb stabil, der Infektionsschutz bis jetzt zuverlässig (40, 42, 47, 50, 69, 95, 113, 146). Das Impfen geschieht jeweils subkutan. Die Vorimpfdosis ist 0,1 - 0,5 ml (32, 112 und Enders-Ruckle, G. - Z. Kinderheilk. 113 (1965), 183). Der Versuch, drei Vor-

impfungen mit inaktiviertem Antigen in Zwischenräumen von drei Wochen eine vierte Impfung mit abgeschwächter Virusvakzine folgen zu lassen (146), ist ebenfalls bei allen Impfungen ohne Auftreten von Impfmasern verlaufen. Der Immuntiter war nach der dritten Vorimpfung gestiegen, sank aber nach wenigen Monaten auf einen kaum wahrnehmbaren Spiegel ab. Erst nach der Nachimpfung mit Lebendvakzinen blieb er auf schutzgerechten Werten. Eine Überdosierung in der Vorimpfung, sowie zu dicht gesetzte Impftermine haben in einigen Feldversuchen zu einer Hemmung der Antikörperbildung, einer Immunitätslähmung, geführt (11, 97, 146). Aus diesem Grunde ist genaues Einhalten der Dosis und der optimalen Impfzeit nötig. Auch während einer Masernepidemie ist eine aktive Immunisierung mit abgetötetem Antigen wirksam (29). Über die Wirkung der inaktivierten Vakzine nach erfolgtem Masernkontakt ist im Gegensatz zum abgeschwächtem Antigen noch wenig bekannt, Mischampullen mit DPT und Poliomyelitis werden auch in Deutschland hergestellt (Behringwerke).

e) Das abgeschwächte Virus von Schwarz. Feldversuche und Eigenschaften.

Das nach A.F. Schwarz abgeschwächte Virus wurde erst 1965 zur Impfstoffherstellung in USA freigegeben. Die Kontraindikationen sind die gleichen wie für die Edmonston B Vaccine. Der Antikörperanstieg entspricht gewöhnlich der nach natürlichen Masern verlaufenden Titerkurve. Das Andauern des Infektionsschutzes kann noch nicht beurteilt werden. Wegen der besonders guten Verträglichkeit bei nur selten auftretender und dann besonders leicht verlaufender Impfkrankheit ist diese Vakzine sehr interessant. Die Häufigkeit der fieberhaften Reaktionen liegen zwischen 5 % und 15 % (30, 76, 78, 125). Bei einer Schutzimpfung von 80 Eskimokindern mit diesem Impfstoff im Juni 1965 fand sich jedoch eine fieberhafte Reaktion bei 33 % (30). In Nigeria (109) hatten 12 - 16 % der Impflinge eine Fieberreaktion, der Titeranstieg war geringer, als nach Masern, der Infektionsschutz war sehr gut. Über seine Persistenz ist ein Urteil noch nicht möglich. Der Impfstoff aus dem nach der Methode von Schwarz attenuirtem Virus ist auf einen Titer von 1000 T_{ICD}₅₀ eingestellt, bei der Impfung wird 0,5 ml gegeben. Nach den Versuchsreihen von Schwarz (14, 76) genügen schon 0,5 ml einer 300 T_{ICD}₅₀ für einen zuverlässigen Infektionsschutz und in Westafrika (19) sind größere Impfkationen mit 0,1 ml dieser auf 300 T_{ICD}₅₀ eingestellten Vakzine durchgeführt worden. Die Serokonversionsrate war 95 %. Der Impfstoff hat sich auch für die Hauptimpfung nach Grundimpfung mit inaktivierter Vakzine bewährt. (58, 91), am besten erst nach Ablauf eines Jahres (146) - Nach Schuma-

cher (122) und nach Bonin (11) (auch K. Müller u. G. Eckoldt (Z. f. Kinderheilk. 96 (1966). 172), die unter 102 mit Edmonston Vakzine B immunisierten Kindern in 3 Fällen ein vorübergehend abnormes EEG gefunden haben), wird sich der Impfstoff nach Schwarz am besten für eine allgemeine Impfaktion in Deutschland eignen.

f) Mischimpfstoffe

Das inaktivierte Virus läßt sich ungestört mit anderen inaktivierten Impfstoffen in einer Ampulle vermischen (6, 42, 43, 44, 61, 63, 65, 76, 78, 122, 142). Bei der Herstellung solcher gemischter Impfstoffe werden die Bestandteile so dosiert, daß der Impfstoff den für ein jedes Antigen vorgeschriebenen Einheit enthält. Deshalb ist selbständiges Vermischen in einer Spritze nicht von Vorteil. Von den Behringwerken wird ein Mischimpfstoff aus inaktiviertem Masernvirus mit dem gebräuchlichen DPT-Polio-Adsorbatimpfstoff geliefert (24, 76), der innerhalb des üblichen Impfkalenders zur Vor- oder Grundimpfung im Rahmen einer aktiven Immunisierung gegen die Masern eingesetzt werden kann. Über die optimale Sequenz dieser kombinierten Impfmethode, die aus 2-3 Grundimpfungen mit inaktiviertem Masernvirus in Mischimpfstoffen und einer Hauptimpfung nach 6 - 10 Monaten mit abgeschwächtem Virus besteht, sind noch keine unwidersprochenen Angaben bekannt. Auch das abgeschwächte Antigen wurde zu Mischimpfungen mit anderen abgeschwächten Viren verwendet. Schon 1962 wurde eine Mischung mit Gelbfieber und mit Pockenvakzine angewandt (14, 98, 117). Sie hat sich meistens, wenn auch nicht ganz zuverlässig (51) bewährt: in manchen Fällen hat eine Interferenz den Immunisierungsablauf gehindert, während aber eine Mischung mit abgeschwächtem Mumpsantigen anscheinend keine (130) Störung erzeugte.

5. Folgerungen.

Seit die Edmonston Vaccine B und der Masernimpfstoff aus inaktiviertem Virus in den USA zur Impfung freigegeben wurden, sind 3 Jahre vergangen. Die Erfahrungsberichte und Forschungsergebnisse einzelner Teilgebiete sind auf Tagungen verglichen worden und aus Publikationen vieler Länder bekannt. Die Zahl der mit diesen Impfstoffen Immunisierten hat wahrscheinlich 10 Millionen überschritten, denn 1965 waren es 7 Millionen Menschen, die allein mit der Edmonston Vakzine B geimpft waren. Zählt man noch die mit den in UdSSR, in Jugoslawien und in Japan hergestellten Impfstoffen

Immunisierten, wird sich diese Zahl um ein vielfaches erhöhen.

Niemand bezweifelt die Notwendigkeit einer durchgreifenden Schutzimpfung der unterernährten, stellenweise chronisch an Tropenkrankheiten leidenden Bevölkerung der unterentwickelten Länder mit ihrer hohen Masernmortalität. In den europäischen Ländern wird die Forderung eines aktiven Masernschutzes nicht einmütig akzeptiert (101). Obwohl die Wichtigkeit dieser Maßnahme auf der Hand liegt (27, 69), pflichteten ihr staatliche Ausschüsse und Gesundheitsbehörden nur zögernd bei (11, 18, 21, 22, 41, 47, 72, 94, 95, 122), und die auf diesem Gebiet geleistete Forschung, die die Entwicklung der Impfstoffe ermöglichte, geschah fast ganz auf private Initiative (13, 42, 76, 79, 122) - Sie wurde nur zeitweise und teilweise von der WHO (39, 119) und der schwedischen (112), sowie britischen (95) Gesundheitsbehörde unterstützt.

So ist die allgemeine Masernschutzimpfung aus technischen und psychologischen Gründen vorerst in Deutschland nicht möglich. Da jeder Einwohner die Morbilli durchmacht, jede 1000. Masernerkrankung durch eine Enzephalitis kompliziert wird und von diesen etwa jede 4. mit psychischen oder neurologischen Defekten anhält, ist bei einer jährlichen Geburtenzahl von 780 000 (Stat. Bundesamt 1955) weniger der 30 000, die vor dem 1. Lebensjahr sterben = 750 000, mit einem jährlichen Anfall an 187 Zerebralgeschädigter Kinder zu rechnen. Nicht weniger Bedeutung hat die Resistenzschwäche, die die Masern mit sich bringen: die Aktivierung einer latenten Tuberkulose, des Keuchhustens, die Invasion mit pyogenen Keimen. Es ist aber eine erfolgreiche Bekämpfung dieser besonders hochgradig ansteckenden Krankheit, die so häufig gefährliche Nachwirkungen hat, nur möglich, wenn alle masernempfindlichen Personen in einer großangelegten langandauernden Impfkaktion erfaßt werden (Krugman, 78), Schumacher (122), Haas, Vivell (42)).

6. Liste einiger von der Pharmazeutischen Industrie im Ausland
hergestellter Masernimpfstoffe

A. Aus Physicians' Desk Reference to Pharmaceutical Specialties and
Biologicals New York 1966

1. RUBEOBAX (R) LYOVAC (R)
(Measles Virus Vaccine, Live, Attenuated)
Merck Sharp & Dohme, West Point, Pa. USA.

Aus dem Edmonston Stamm nach der Methode Enders
gewonnen und mit weiteren 8 Passagen durch Embryo-
gewebe vom Huhn zusätzlich abgeschwächt.
Enthält 50 mcg Neomycin pro dosi und höchstens
0,00001 Einheiten Penicillinreste sowie 0,00001 mcg
Streptomycinrest.

2. PFIZER-VAX MEASLES-L
Measles Virus Vaccine, Live, Attenuated Pfizer Laboratories,
New York, N. Y. USA

Aus dem Edmonston Stamm gewonnen, auf TCID₅₀ =
1000 pro dosi eingestellt. Enthält Spuren von Hühnereiweiß,
Phenolrot, 0,001 % Neomycin 50 Einheiten pro dosi, kein
Penicillin.

3. MEASLES VIRUS VACCINE, LIVE, ATTENUATED
Eli Lilly & Co., Indianapolis, Ind. USA

Aus dem Edmonston Stamm, auf 1000 TDIC₅₀ pro dosi ein-
gestellt. Serumfrei, Penicillinfrei. Enthält 50 mcg Neomycin
pro dosi, Hühnereiweißspuren, kein Konservierungsmittel.

4. MEASLES VIRUS VACCINE, LIVE, ATTENUATED
Philips Roxane Laboratories, Columbus, Ohio, USA

Auf 1000 TCID₅₀ pro dosi eingestellt, enthält 33 mcg

Dihydrostreptomycinsulfat und 17 Einheiten Polymyxin-B-Sulfat pro dosi. (Eine restliche Beimengung von Hühnereiweiß findet in der sehr sorgfältigen Beschreibung keine Erwähnung):

5. LIRUGENTM

Measles Virus Vaccine, Live Attenuated (Schwarz-Strain) Pitman-Moore, Indianapolis, Ind., USA

Hochgradig abgeschwächter lebender Virusimpfstoff aus Edmonston Stamm nach dem Verfahren von Schwarz gewonnen. Enthält Hühnereiweißreste, 50 mcg Neomycin und ebensoviel Streptomycin pro dosi

6. PFIZER-VAX MEASLES-K (R)

Measles Virus Vaccine Inaktivated
(Alum precipitated)
Pfizer Laboratories, New York, N.Y. USA

Mit Formalin inaktiviert, aus dem Edmonston Stamm. Enthält Neomycin, 50 Einheiten pro dosi, kein Penicillin, ist zur Konservierung mit Benzethonchlorid 1 : 40 000 versetzt, enthält Spuren von Hühnereiweiß.

7. MEASLES VIRUS VACCINE, INACTIVATED
ALUMINUM PHOSPHATE ADSORBED
Eli Lilly & Co., Indianapolis, Ind. USA

Aus Edmonston Stamm, enthält kein Serum und nicht mehr als 3,88 mg Aluminiumphosphat pro ml Impfstoff. Enthält 50 mcg Neomycinbase per ml während des Herstellungsprozesses. Die Inaktivierung erfolgt mit Formalinlösung 1 : 1000; es folgt eine Neutralisierung mit Natriumbisulfid, zum Schluß wird das quecksilberhaltige Desinfektionsmittel Merthiolate zur Konservierung in einer Verdünnung von 1 : 20 000 beigelegt.

B. Weitere Masernimpfstoffe

Biken Vaccine	Japan
Denken Vaccine	Japan
Fadeeva Vaccine	USSR (Leningrad 4 = Edmonston B)
Bekenharn Vaccine	4 AUK
" "	14 UK
" "	16 UK
" "	20 UK

Smorodintsev Vaccine USSR (Leningrad 16 = further attenuated)
Milovanović Vaccine Jugoslawien (53)

Burroughs Wellcome & Co London und Beckenham/Kent
MV 16 & MV 20 aus Goffe Stamm 1961 ebenfalls aus
Edmonston Stamm gezogen.

Glaxo Laboratories Ltd. Dublin

- a) Schwarz further attenuated
Measles Virus Vaccine and
 - b) five-in-one vaccine, ein Mischimpfstoff gegen Masern,
Poliomyelitis und DPT.
-

Behringwerke, Marburg, 5-fach Mischimpfstoff, inaktiviert DPZ
Poliomyelitismasern.

IV. Zusammenfassung

Die Masern werden dort leicht genommen, wo sie als Hauskrankheit zu jeder Kindheit gehören. Die Masernletalität ist in Ländern mit unterernährter und chronisch kranker Bevölkerung sehr hoch. In sogenannten industrialisierten Ländern mit urbaner Bevölkerung ist aber die Masernmorbidity am höchsten und wird der Komplikation wegen gefürchtet. Die Masernenzephalitis nimmt an Häufigkeit zu und hinterläßt in vielen Fällen zerebrale Schäden verschiedenen Ausmaßes.

In der Bemühung um eine wirksame Prophylaxe wurden Impfstoffe entwickelt. Es gibt abgeschwächte Virusimpfstoffe und solche aus inaktiviertem Virus. Es können auch beide Impfstoffarten kombiniert verwendet werden, wodurch die Impfkrankheit wesentlich schwächer verläuft. In vielen Feldversuchen und klinischen Einzel- und Gruppenbeobachtungen und ausgedehnter serologischer und virologischer Arbeit sind die Fragen des Infektionsschutzes und seiner Dauerhaftigkeit, der Indikation, Kontraindikation und der Verträglichkeit der Vakzinen entschieden worden. Eine sinnvolle Prophylaxe kann nur mit einer durchgreifenden Impfung aller masernempfindlichen Kinder erreicht werden.

L i t e r a t u r

1. Adams, J. J. Amer. med. Ass. 195 (1966), 290
2. Alexander, B.
Bansmer, Ch.
Harris, E.
Sparks, M. Amer. J. Dis. Child. 108 (1964), 470
3. Allen, M. S.
Talbot, W. H.
McDonald, R. M. New Engl. J. Med. 274 (1966), 677
4. Background Information about Rubeovax^R
Merck Sharp & Dohme Int., New York
5. Bastin, R. Rev. Prat. 16 (1966), 425
6. Bech, V. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 53
7. Bech, V. Amer. J. Dis. Child. 130 (1962), 252
8. Benson, P. F.
Butler, N. R. Brit. med. J. 2 (1964), 851
9. Bonin, O. Dtsch. med. Schr. 88 (1963), 992
10. Bonin, O. Mschr. Kinderheilk. 113 (1965), 150
11. Bonin, O.
Herrlich, A. Handbuch der Schutzimpfungen
Springer Verlag, Heidelberg, 1965
12. Boué, A.
Plotkin, S. A.
Boué, J. G. Centr. Res. Acad. Sci, Paris (1964), 489
13. Butler, N. R.
Benson, P. F. Practitioner 195 (1965), 284

14. Cantrelle, P. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 35
15. Carter, C. H.
Conway, T. J.
Kempe, C. H.
Rauh, L. W.
Warren, J. J. -Amer. med. Ass. 179 (1962), 848
16. Celers, J. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 5
17. Cezner, M. Med. Klin. 59 (1964), 13
18. Council on Drugs J. Amer. med. Ass. 194 (1965), 1238
19. Cooper, Chr.
Morley, D.
Weeks, M. Lancet 1 (1966), 1076
20. Cumen, E. C.
Meyer, H. M. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 410
21. Editorial New Engl. J. Med. 273 (1965), 335
22. Editorial Lancet 1 (1966), 473
23. Enders, J. F.
Stokes, J. jr. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 366
24. Enders-Ruckle, G.
Spiess, H.
Wolf, H. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 575
25. Fadeewa, L. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962) 423
26. Fadeewa, L.
Zhdanov, V. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 529
27. Feldman, H. A. Bact. Rev. 28 (1964) 440

28. Feldman, H. A. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 423
29. Fulginiti, V. A.
Leland, O. S.
Kempe, C. H. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 300
30. Furesz, J.
Habgodd, M. J. Amer. med. Ass. 195 (1966), 242
31. Feo, F.
Angela, G. C. Minerva med. 57 (1966), 954
32. Gard, S. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965) 140
33. Gauthier, J. Rev. Prat. (1966), 413
34. Gerfeldt, E. Fortschr. Med. 83 (1965), 486
35. Gibbs, F. A. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 395
36. Gibbs, F. A.
Gibbs, E. L. J. Amer. med. Ass. 171 (1959), 1050
37. Gmyrek, D.
Eckold, G.
Müller, K. Z. Kinderheilk. 113 (1965), 197
38. Grob, P. Schweiz. med. Wschr. 95, (1965), 5
39. Gudnodóttir, M.
Blaeck, F. L. Bull. Santé WHO 30 (1964), 753
40. Günther, O.
Bonin, O. Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 1169
41. Haagen, E. Viruskrankheiten des Menschen
Darmstadt, 1964

42. Haas, R.
Vivell, O.
Schumacher, H. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 193
43. Haas, R.
Vivell, O.
Buentelle-Malo, L.
Reiss, G.
Berning, D. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1193
44. Haas, R.
Vivell, O.
Buentello-Malo-L.
Reiss, G.
Berning, D. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 569
45. Hendrickse, R. G.
Montefiore, D.
Sherman, P.
Petradze, T. Brit. med. J. 1 (1964), 470
46. Hendrickse, R. G.
Montefiore, D.
Sherman, P.
Petradze, T. Brit. med. J. 1 (1966), 779
47. Hillary, J. B.
Meenan, P. N.
Beale, A. J. Lancet 2 (1965), 317
48. Hilleman, M. R. Symposion Mexico (1962)
49. Hilleman, M. R. Vortrag 1965, Bobo Doulasso
50. Hilleman, M. R.
Stokes, J.
Buynak, E. B. Amer. J. Dis. Child, 103 (1962)
372 u. 444

51. Hilleman, M.R. Amer. J. Med. 38 (1965), 1751
52. Holler, O. Arch. Kinderheilk. 170 (1964), 153
53. Hoof, C. T. soc. Geneesk. 22 (1966), 65
Ref. DMW (1966)
54. Hudson, L. B.
Weinstein, L.
Chang, T. W. J. Pediat. 48 (1959), 48
55. Imam, Z.
Hozny, A.
Saleh, E. J. Egypt. publ. Hlth. Ass. 40 (1965) 75
56. Jasfersen Nord. med. (1965), 1294
57. Jenkins, M. Q. J. S. C. med. Ass. 61 (1965), 261
58. Just, M.
Ritzel, G. Schweiz. med. Wschr. 96 (1966), 583
59. Kamin, H. J. Amer. med. Ass. 189 (1965), 1125
60. Karelitz, S.
Berliner, B. C.
Orange, M.
Penbarkkul, S.
Ramos, A.
Muenboon, P. J. Amer. med. Ass. 184 (1963), 673
61. Karelitz, S. J. Amer. med. Ass. 191 (1965), 1064
62. Karelitz, S.
Peck, F.
Markham, F. Amer. J. Dis. Child, 103 (1962)
682 und 688

63. Karelitz, S.
Schluedeborg, A.
Kanchanavatee, P.
Arai, M.
Aes, H. J. Amer. med. Ass. 191 (1965), 1067
64. Karzon, D. T.
Rush, D.
Winkelstein, W. Pediatrics 36 (1965), 40
65. Karzon, D. T. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 425
66. Katz, S. L.
Enders, J. F.
Holloway, A. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 340
67. Katz, S. L.
Enders, J. F. Amer. J. Dis. Child. 98 (1959), 605
68. Katz, S. L.
Morley, D. C.
Krugman, S. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962) 232
69. Katz, S. L. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 222
70. Katz, S. L.
Enders, J. F.
Holloway, A. New Engl. J. Med. 263 (1960), 159
71. Kempe, C. H. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962)
103 und 409
72. Kirchoff, H. Gesundh. -Wesen u. Desinfektion 1966,
No. 2
73. Koprovski, H. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 273

74. Kress, S.
Schluedeborg, A.
McCrumb, F. R. Amer. J. Dis. Child. 100 (1960), 536
75. Kress, S. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 701
76. Krugman, S. New Engl. J. Med. 273 (1965), 563
77. Krugman, S. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 353
78. Krugman, S. J. Pediat. 66 (1965), 471
79. Krugman, S.
Gibbs, F. A.
Friedman, H. A. Pediatrics 34 (1964), 795
80. Krugman, S.
Gibbs, F. A.
Jacobs, A. M.
Friedman, K. A. Pediatrics 31 (1962), 919
81. La Bocceta, A. C. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 247
82. Lange, F.
Simon, Ch.
Schröder, J. Münch. med. Wschr. 115 (1963), 229
83. Larke, R. Canad. med. Ass. J. 99 (1966), 23
84. Lennartz, K. J.
Schümmelfelder, N.
Stammler, A. Med. Welt (1965), 2401
85. Lippschütz, A. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 340
86. Lyovac^R Rubeovax^R Circular, Merck Sharp & Dohme
West Point, Penns, USA, 1965

87. Mc. Crumb, F.R. jr.
Kress, S.
Saunders, E.
Snyder, M. J.
Schluedenberg, A.E. Amer. J. Dis. Child 103 (1962), 350
88. Martin, Ch.
Manfredonia, S. J.
Webb, N. C.
Markham, F. S.
Ruegger, J. M. Amer. J. Dis. Child. 106 (1963), 267
89. Martin du Pan, R. Schweiz, med. Wschr. 95 (1965), 13
90. Martin du Pan, R. Bull. Wld. Hlth. Org. 32 (1965), 331
91. Mauler, R.
Hennessen, W. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 817
92. De Mattia, R.
Di Nola, F. Minerva med. 56 (1965), 1633
93. Mauker, R. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 175
94. Med. Research Comm. Brit. med. J. 1 (1965), 817
95. Med. Research Comm. Brit. med. J. 1 (1966), 441
96. Medoff, H. S.
Hunt, A. R.
Karpinski, F. E. jr. J. Amer. med. Ass. 189 (1964), 723
97. Mella, G. W.
Margileth, A. M. Clin. Pediat (Phila) 4 (1964) 723
98. Meyer, H. M. jr. Bull. Wld. Hlth. Org. 30 (1964),
769 und 783

99. Meyer, H.M. jr.
Silberman, J.A. Amer. J. Dis. Child 103 (1962),
307, 457 u. 495
100. Meyer, E.
Byer, R.K. Amer. J. Dis. Child. 84 (1952), 543
101. Mikol, Cl.
Renoux, M. Presse méd. 74 (1966), 595
102. Milovanović, M.V. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 231
103. Miller, D.L. Brit. med. J. 2 (1964), 75
104. Mitus, A.
Enders, J.F.
Craig, J.M.
Holloway, A. New Engl. J. Med. 261 (1959), 882
105. Mitus, A. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 342
106. Moraes, A. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 233
107. Moritsch, H. Wien. med. Wschr. 114, (1964), 232
108. Morly, D. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 230
109. Morly, D. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 19
110. Nichols, W.W.
Levan, A.
Kato, R.
Krugman, S. J. Pediat. 63 (1963), 742
111. Norrby, E. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 81

112. Norrby, E.
Lagercrantz, R.
Gard, S.
Carlstrom, G. Brit.med.J. 1 (1965), 813
113. Norrby, E.
Falksveden, L.G. Arch.ges.Virusforsch. 14 (1964), 476
114. Petralli, J.K.
Wilbur, J.R.
Thomas, C.M. New.Engl.J.Med. 273 (1965), 198
115. Provenzano, P.W.
Wetterlow, L.
Sullivan, Ch.L. New Engl. J. Med. 273 (1965), 965
116. Rauh, L. W.
Schmid Amer.J.Dis.Child. 109 (1965), 232
117. Rey, M.
Baylet, P.
Cantrelle, P.
Diop, I.
Dauchy, C. Presse méd. 73 (1965), 2729
118. Ristori, C.
Boccardo, H.
Borgoño, M.
Miranda, M. Arch.ges.Virusforsch. 16 (1965), 246
119. Ristori, C. Amer.J.Dis.Child. 103 (1962), 236
120. Rosen, L. Amer.J.Dis.Child. 103 (1962), 254
121. Schreiter, H.
Luther, O. Kinderärztl. Prax. 33 (1965), 97
122. Schumacher, H. Fortschr.Med. 83, (1965), 667

123. Shwachman, H.
Katz, S.
Kulczynski, L. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 405
124. Schwarz, A.F.
Anderson, I. T. Ann. Pediat. 202, (1964), 241
125. Schwarz, A.F. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 216
126. Schwarz, A.F. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 273
127. Seitelberger, F. Nervenarzt 37 (1966), 59
128. Siegel, M.
Fürst, H.
Peress, N. New Engl. J. Med. 274 (1966), 768
129. Smorodintsev, A. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 384
130. Smorodintsev, A. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 284
131. Stokes, J. jr.
Hilleman, M.R.
Weibel, R. W.
Buynak, E. B.
Halenda, R.
Goldner, H. New. Engl. J. Med. 265 (1961), 507
132. Starr, S. New Engl. J. Med. 276 (1964), 386
133. Stokes, J. jr.
Hilleman, M.R.
Weibel, R. W.
Buynak, E. B.
Halenda, R. Amer. J. Dis. Child. 103 (1962), 366
u. New Engl. J. Med. 267 (1962), 222
134. Stokes, J. jr. Med. Clin. N. Amer. 48 (1964), 305

135. Ströder, J. Arch. Kinderheilk. 171 (1964), 105
136. Taylor, J.E.
Johnson, D.S.
Dorsey, W.H. 1965 im Druck
137. Taneja, P.N. Amer.J.Dis.Child. 103 (1962), 226
138. Terry, L. Amer.J.Dis.Child. 103 (1962), 217
139. Vivell, O.
Haas, R.
Gädecke, R.
Sieger, E.
Luthardt, Th.
Schumacher, H. Mschr. Kinderheilk. 113 (1965), 181
140. Wagner, R.R. Harrison, N.Y. 1958, Principles of
Int. Med.
141. Warren, J.
Gallian, M.J. Amer. J. Dis. Child 103 (1962), 418
142. Warren, J.
Feldman, H.A.
Fulginiti, V.A. J. Amer. med. Ass. 186 (1963), 533
143. Waterson, A.P. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 57
144. Waterson, A.P. Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 57
145. Waterson, A.P.
Rott, R.
Enders-Ruckle, G. Z. Naturforsch. 18b (1963), 377
146. Watson, G.J. Brit. med. J. 1 (1963), 860
147. Watson, G.J. Lancet 1 (1965), 80

148. Watson, G.J. Brit. med. J. 2 (1965), 13
149. Weibel, R.E.
Stokes, J. jr.
Halenda, R.
Buynak, E.B.
Hilleman, M.R. New Engl. J. Med. 270 (1964), 172
150. Weibel, R.E.
Halenda, R.
Stokes, J.
Hilleman, M.R.
Buynak, E.B. J. Amer. med. Ass. 180 (1962), 1086
151. Winkelstein, W. jr.
Karzon, D.T.
Ruth, D.
Mosler, W.E. J. Amer. med. Ass. 194 (1965), 494
152. Zischka-Konorsa Infektionskrankheiten, Wien
(1961)
153. Zischinski, H. Opitz-Schmidt
Handbuch der Kinderheilkunde 1966
154. Zhdanov, V. Amer. J. Dis. Child. 130 (1962), 242

Vorliegende Arbeit wurde von Herrn Professor
Dr. G. Weber, Direktor der Pädiatrischen Ab-
teilung der Universitätspoliklinik München und
von Herrn Oberarzt, Prof. Dr. D. Vogt angeregt.
Sie wurde selbständig und ohne fremde Hilfe
angefertigt. Dies wird von der Unterzeichneten
ehrenwörtlich versichert.

Anastasia Becker

LEBENS LAUF

der Anastasia Becker, wohnhaft München 23, Parsifal Str. 29

Ich bin am 28. Februar 1908 als Tochter des Kunsthistorikers, Prof. Dr. phil. Graf Valentin Zuboff (Zubow) in Petersburg/Rußland geboren. Meine Familie emigrierte 1920 nach Deutschland. Ich habe die Oberrealschule in Baden-Baden besucht und 1926 dort das Abitur bestanden. Ich habe dann in München, Paris, Berlin und wieder München Medizin studiert und 1934 das medizinische Staatsexamen in München bestanden. Ich war dann Medizinalpraktikantin, zunächst in München und zwar erst an der Universitätsaugenklinik, dann in der chirurgischen Poliklinik. In der zweiten Hälfte meiner Medizinalpraktikantenzeit habe ich im Rudolf Virchow-Krankenhaus in Berlin gearbeitet. Am 20. Mai 1936 erhielt ich vom Bayerischen Staatsministerium des Innern für Unterricht und Kultus die Bestallung als Arzt. Das Thema für eine Dissertation "Über die Verkalkung der art. carotis int. in der sella turcica" wurde mir 1938 von Prof. Kramer am Rudolf Virchow-Krankenhaus Berlin gegeben. Das fertiggeschriebene Manuskript ist dort in den ersten Kriegsjahren verbrannt. Die geschichtlichen und politischen Ereignisse während dieser Zeit und die besonderen Umstände, unter denen sich das Leben abspielte, haben mich gehindert zu promovieren. Die beiden letzten Kriegsjahre habe ich mit meinen zwei jungen Kindern zum größten Teil auf dem Lande verbracht. Mein Mann, Dr. med. Arndt Becker, war Assistent bei Prof. Bergmann, Med. Klinik der Charité, Berlin. Ich habe von 1946 bis 1950 auf der gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilung des I.R.O. Hospitals für verschleppte Personen in München gearbeitet. Im Dezember 1950 gingen mein Mann und ich nach Iran, wo wir beide an einem Krankenhaus gearbeitet haben. Mein Mann erkrankte dort und starb im Februar 1952. Ich habe von 1954 bis April 1963 in Militärkrankenhäusern der Amerikanischen Armee in München, Kaiserslautern und wieder München gearbeitet, und zwar zunächst in der klinischen Pathologie in München, dann in einem Ambulatorium für die Angehörigen der Truppen in Kaiserslautern und zuletzt auf der inneren Abteilung des Militärhospitals in München. Von April 1963 bis Juni 1964 war ich Stationsärztin im Lungensanatorium Agra in der Schweiz und anschließend in der Lungenheilstätte Geißbüchl/Vorarlberg in Österreich. Ich bin zur Zeit in einem medizinischen fachliterarischen Archiv beschäftigt, das ich für die pharmazeutische Firma Sharp & Dohme in München aufgebaut habe.

